

## 《原著》

## 2 型糖尿病患者におけるインスリン及びグリメピリド療法は 安静時エネルギー消費量を低下させる

塚原 丘美\*      四本 礼子\*      寺田 桜子\*      姉崎 恭子\*  
岡田 巳紀\*\*      渡邊 源市\*\*

### 要旨

糖尿病患者の薬物による厳密な血糖コントロールは、血糖値の低下と引きかえに体重を増加させることが多い。しかし、この原因は未だに解明されていない。その体重増加の原因の一つとして、安静時エネルギー消費量（REE：resting energy expenditure）が低下していることが考えられる。そこで、2 型糖尿病患者のべ105名を対象として、間接カロリーメーターを用いて REE を測定した。インスリン投与量あるいは経口血糖降下薬服薬量の違いが 2 型糖尿病患者の REE にどのような影響を与えるか比較した。その結果、単一の薬剤を使用している患者のうち、インスリン投与量が多い時に REE は有意に低下したが（ $p=0.030$ ）、メトフォルミン及びピオグリタゾンの影響は認められなかった。また薬剤を複数併用している患者のうち、インスリン投与量が 8 単位以上の増減がある場合、インスリン投与量が多い時に REE は有意に低下した（ $p=0.037$ ）。さらに、グリメピリドを 6 mg 以上使用している場合、グリメピリド投与量が多い時に REE は有意に低下した（ $p=0.029$ ）。これらのことから、2 型糖尿病患者において、インスリン及びグリメピリド療法は REE を低下させ、このことが体重増加の原因であると示唆された。

**索引用語：** 安静時エネルギー消費量、インスリン、グリメピリド、メトフォルミン、2 型糖尿病

### 序論

2 型糖尿病は、インスリン分泌の不足やインスリン抵抗性の亢進によって継続的な高血糖をきたす疾患である。治療の原則は合併症予防のための血糖コントロールである。そのために食事療法と運動療法が中心に行われるが、コントロール不良の場合は薬物療法が用いられる。糖尿病治療はインスリンが開発されて、劇的に進歩した。特に中間型インスリンや持効型インスリンが開発されて、1 型糖尿病だけでなく 2 型糖尿病患者の厳格制御の手段としても広く用いられるようになった。

近年では、糖尿病発症時から血糖管理にインスリンが使われることも珍しくないが、インスリン療法の副作用も考慮する必要がある。

1988 年、DCCT<sup>1,2)</sup> (Diabetes Control and Complications Trial) において、1 型糖尿病患者に対するインスリン強化療法において 1/4 の患者で副作用として体重が増加すること、さらに WESDR<sup>3)</sup> (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) においても、インスリン投与量と体重増加量は相関することなど、強化療法の代償としての体重増加が大規模な調査研究で報告された。また以前より、2 型糖尿病患者に対してスルフォニル尿

\* 名古屋学芸大学管理栄養学部

\*\* わたなべ内科クリニック

素薬 (SU 薬) を使用した場合でも、血糖値の低下と引き換えに体重が増加する場合がありますと報告されていた<sup>4,5)</sup>。近年、Zoobia ら<sup>6)</sup> は 205 人の糖尿病患者を平均約 10 年間追跡調査し、インスリン使用患者と SU 薬使用患者でそれぞれ 0.44 kg/year と 0.42 kg/year の割合で体重が増加したと報告した。体重増加はインスリン抵抗性を助長し、その結果治療薬剤量を増加せざるをえなくなり、さらなる体重増加につながるという悪循環が生じる。そのために、この体重増加の原因を早急に究明する必要がある。これらの体重増加の原因については尿糖からのエネルギー損失の低下、糖代謝変化、血糖低下の安堵感による摂取量の増加などが討議されているが、食事摂取量及び生活リズムに全く変化がないにもかかわらず体重増加を認める患者も多く存在する。このように、単に摂取量の増加や糖代謝変化が原因とは限らず、他の要因についても多方面から検討する必要がある。

これまでに我々は糖尿病患者の安静時エネルギー消費量 (REE: resting energy expenditure) と薬物療法との関連を検討してきた。その結果、BMI 25 以下の 2 型糖尿病患者 38 名を対象とした場合に、インスリン療法及びインスリン分泌促進薬の服用患者は他の療法患者に対して REE が低かった<sup>7)</sup>。さらに、経口血糖降下薬を服用している 2 型糖尿病患者のみ 82 名を比較したところ、半減期の短いナテグリニド及びミチグリニド服用患者では REE は低下しなかった<sup>8)</sup>。これらのことから、体重の増加には REE の低下が 1 つの要因

であるとともに、この REE の低下は血中インスリン濃度に関連している可能性が考えられる。これらの研究では、患者の体格及び年齢による群間の影響をなくするために、Harris-Benedict の式を基に算出した基礎代謝エネルギー量 (BEE: basal energy expenditure) を 100 とした場合の増減%として、実測値を評価した。しかし、Harris-Benedict の算出式は肥満者の実測値とは相関しない<sup>9)</sup> ために、% BEE を用いた評価は限られた被験者でしか用いることができない。そこで、それぞれの被験者ごとに薬物治療の変更前後で REE を測定し、薬剤の影響について検討した。

## 方法

内科クリニックの外来 2 型糖尿病患者のべ 166 名を対象とした。薬物療法の種類や服薬量に変更がみられる患者で、かつその間の年齢差 2 歳以下、体重の増減が 5 kg 未満及び運動習慣に大きな変化がない 105 名を抽出して患者ごとに REE を比較した。その中から薬剤の投与方法によって case 1 ~ case 8 に分類した。それぞれの患者背景を Table 1 に示す。

単一の薬剤によって治療している患者の中から、インスリン投与量に変化があった 6 名、ビグアナイド薬 (メトフォルミン) 投与量に変化がみられた 6 名及びチアゾリジン薬 (ピオグリタゾン) 投与量に変化がみられた 6 名を抽出し、それぞれ順に case 1、case 2、及び case 3 に分類した。

次に、複数の薬剤を併用している患者の中

Table 1 Characteristics of subject

		case 1 (6)	case 2 (6)	case 3 (6)	case 4 (31)	case 5 (15)	case 6 (8)	case 7 (8)	case 7 (6)
Age	low-dose	66 ± 4	67 ± 4	63 ± 7	65 ± 1	70 ± 2	67 ± 4	59 ± 2	73 ± 2
	high-dose	66 ± 4	67 ± 4	63 ± 7	66 ± 2*	70 ± 2	68 ± 4	59 ± 3	74 ± 2
BMI	low-dose	25.7 ± 0.8	26.0 ± 1.2	26.1 ± 2.2	24.9 ± 0.6	24.2 ± 1.0	23.9 ± 1.3	26.1 ± 0.9	26.2 ± 0.9
	high-dose	25.0 ± 0.8	25.6 ± 1.3	26.3 ± 1.9	24.8 ± 0.5	24.4 ± 1.1	23.9 ± 1.4	24.1 ± 0.9	25.0 ± 0.5
HbA1c	low-dose	6.6 ± 0.2	7.3 ± 0.7	6.4 ± 0.2	6.9 ± 0.2	7.5 ± 0.4	6.8 ± 0.5	7.0 ± 0.2	8.3 ± 0.8
	high-dose	6.6 ± 0.2	7.0 ± 0.5	6.2 ± 0.1	6.9 ± 0.2	7.1 ± 0.3	6.4 ± 0.2	7.5 ± 1.0	8.0 ± 0.5
PG	low-dose	111 ± 19	163 ± 20	118 ± 8	157 ± 11	161 ± 14	149 ± 10	124 ± 15	193 ± 23
	high-dose	174 ± 17	136 ± 12	132 ± 15	170 ± 12	170 ± 18	140 ± 13	154 ± 16	191 ± 41

Number of patients is given in parentheses. Data are presented as mean ± SD. \*p < 0.05 vs. low-dose, paired t-test. BMI: body mass index, HbA1c: glycosylated hemoglobin, PG: plasma glucose

から、使用薬剤の中で最も強い薬剤を優先してそれぞれの case に分類した。その順位は、血中インスリン濃度に影響を及ぼす薬剤の効力が強いと考えられる順に、インスリン、SU 薬（グリメピリド）、速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド、ミチグリニド）、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）と位置づけた。例えば、SU 薬とビグアナイド薬を併用している患者は、SU 薬群に分類した。この方法で、インスリン投与量に変化があった患者31名、SU 薬投与量に変化があった患者15名、ビグアナイド薬投与量に変化があった患者8名を抽出し、それぞれ順に case 4、case 5、及び case 6 に分類した。さらに、case 4 のうちインスリン投与量が8単位以上増減した8名を case 7、case 5 のうちグリメピリド6 mg 以上使用している6名を case 8 とした。なお、その他の薬剤は使用者が少なかったため、統計処理を行なわなかった。

研究内容を十分に説明し、同意を得た患者に対し、医師（糖尿病専門医）の指示・監督の下で栄養食事指導時に間接カロリーメーター（電子スパイロメーター エアロモニタ AE-300S：ミナト医科学株式会社）を用いて REE をマスク式にて測定した。安静時エネルギー消費量を測定するにあたっては、できる限り時間をかけて一定の呼吸量に安定させた。測

定前には30分以上安静を保ち、かつ測定時に呼吸が乱れていないように測定開始数分間の呼吸換気量（VE）を観察した。VE が安定していない場合はそのまま測定を続け、安定が得られた時点を測定開始時間とした。今回は、VE が安定している測定開始から7分より10分の3分間の平均値を REE とした。間接カロリーメーター測定前に身体計測を行い、血糖値（PG）およびグリコヘモグロビン（HbA1c）を測定した。

解析ソフトは SPSS Base14.0J for windows を用い、それぞれの case で、薬剤の投与量の多い方を high-dose 群、少ない方を low-dose 群として paired t-test を用いて比較した。有意確率（p）が0.05未満を有意差ありとした。

## 結果

### インスリンのみあるいは単一の経口血糖降下薬による薬物療法の影響

インスリン療法のみを行っている患者の REE は、high-dose 群が low-dose 群と比較して有意に低下した（ $p = 0.030$ ）。SU 薬のみを服用し、このたびの条件を満たす患者は存在しなかった。メトフォルミン及びピオグリタゾンのみを服用している患者については、それぞれ両群間に明らかな差は認められなかった（Figure.1）。

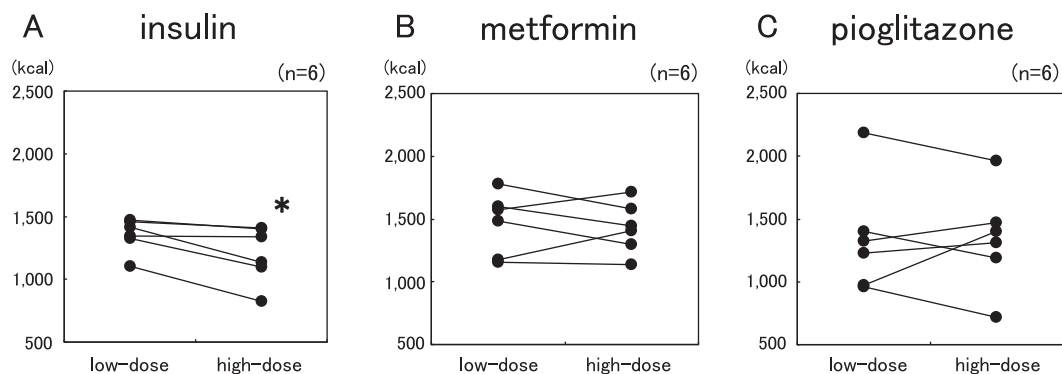


Figure 1 Effect of insulin alone or single oral hypoglycemic agents on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients. REE was compared in the patients treated with insulin alone (A : case 1), metformin alone (B : case 2) and pioglitazone alone (C : case 3). \* $p < 0.05$  vs. low - dose, paired t-test.

## インスリン及び経口血糖降下薬併用時における薬物療法の影響

複数の薬剤を併用している例では、インスリンと経口血糖降下薬を使用した場合において REE は、インスリンの low-dose 群に比較して high-dose 群がわずかに低下する傾向がみられた ( $p = 0.097$ )。しかし、SU 剤併用のケースでグリメピリド服用量の増減及びメトフォルミン併用のケースでメトフォルミン服用量の増減によって、REE は high-dose 群と low-dose 群の間に明らかな差は認められなかった (Figure.2)。ピオグリタゾンによる影響は患者数が少ないために統計処理できなかった。

しかしインスリンと経口血糖降下薬を併用

しているケースで、インスリンの投与量が8単位以上の増加があった場合、またグリメピリドを1日に6 mg 以上服用した場合のどちらにおいても high-dose 群で REE が有意に低下した (それぞれ順に  $p = 0.037$ 、 $p = 0.029$ ) (Figure.3)。

## 考察

2型糖尿病患者において、REE に及ぼす薬物療法の影響を個人間で比較したところ、インスリン療法のみで治療している患者はインスリンの投与量が多い場合に REE は有意に低下した。またインスリンや様々な経口血糖

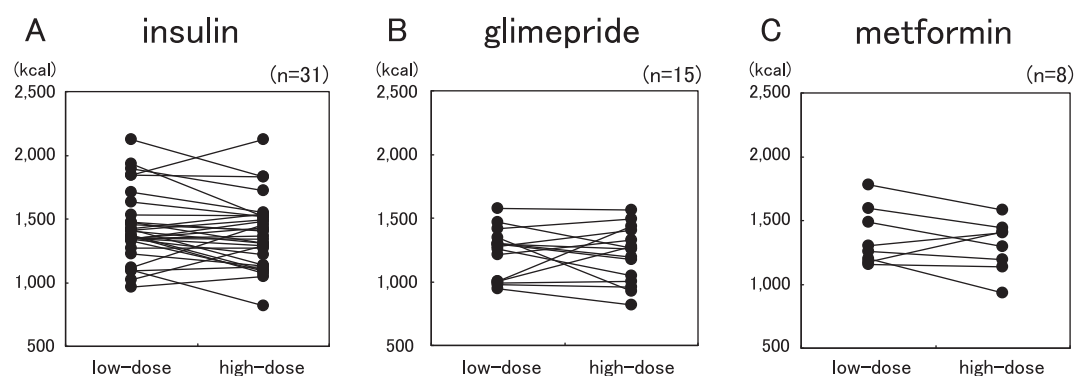


Figure 2 Effect of insulin and oral hypoglycemic agents on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients. REE was compared when there was the difference in insulin dosage (A: case 4), glimepiride dosage (B: case 5) and metformin dosage (C: case 6). Neither case had the significant difference.

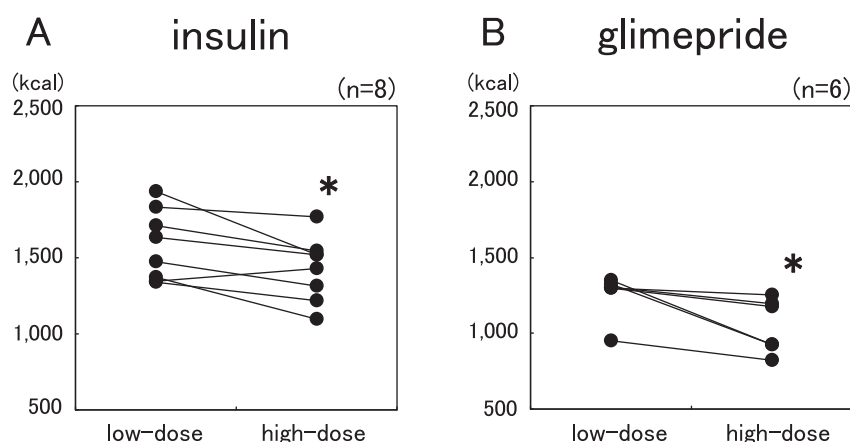


Figure 3 Effect of insulin and glimepiride on resting energy expenditure in type 2 diabetic patients. REE was compared when the difference in insulin dosage was more than 8 IU in case 4 (A) and the glimepiride dose was more than 6 mg in case 5 (B). \* $p < 0.05$  vs. low - dose, paired t-test.



降下薬を併用している場合には、インスリン投与差が8単位以上あるときとグリメピリド6 mg以上使用しているときに薬物が多いとREEは有意に低下した。

単一の血糖降下薬による治療では、インスリンを使用した患者は6人すべてREEが低下し、200 kcal以上も低下したものが3名存在した。これは我々の以前の研究<sup>7)</sup>と同様の結果が得られた。しかしながら、本研究でみられたインスリンのみの治療法でREEが低下することを支持する過去の報告は存在しない。Welleら<sup>10)</sup>は治療食を摂取している肥満2型糖尿病患者6名で様々な薬物の影響を検討し、インスリンを使用してもREEに変化が無かったと報告した。しかし、このうち2名に体重増加がみられ、その2名はREEが低下したことから体重の増加とREEの低下には関連がある可能性を指摘している。また、本研究では統計処理ができなかったSU薬とREEに関して、Bogardusら<sup>11)</sup>は体重維持の条件下でSU薬のみの服用によってエネルギー消費量は低下すると報告したのに対し、Welleら<sup>10)</sup>の研究では低下しなかったなど、未だに一致した見解は得られていない。さらに、その作用によって体重減少が報告されている<sup>5,12)</sup>メトフォルミンとSU薬とで比較してもREEに差はない<sup>13-15)</sup>とする報告が多い。中でも、Makimattilaら<sup>15)</sup>はメトフォルミンの服用によってREEの変化なしに体重が減少したのはエネルギー摂取量が低下したためと報告している。本研究でもメトフォルミンの影響は認められず、これについては他の報告と同じような結果となった。一方、ピオグリタゾンとREEの関係をみた研究は少なく、Stevenら<sup>16)</sup>は48名の2型糖尿病患者でピオグリタゾンの6か月randomized studyによって、体重は着実に増加したが、REEに影響はなかったと報告した。本研究においても同様にピオグリタゾンによってREEは影響されなかった。また彼らの研究では、体重増加時に内臓脂肪の蓄積も認められなかったことから、このピオグリタゾンによる体重増加にはREE低下ではなく水分貯留など別の要因を検討する必要がある

る。このようにREEとインスリン及び経口血糖降下薬に関する報告は少ない上に様々な測定条件が異なる。今後、薬物の投与量、REE測定時刻や測定時間、体格、性別、年齢、食事摂取条件など研究背景を統一した検討が望まれる。

インスリン及び様々な経口血糖降下薬を併用して治療した患者について、インスリン、グリメピリド及びメトフォルミンの投与量の変化によってREEは影響されなかった。我々のこれまでの研究と異なる結果であったcase 4及び5ではインスリンとグリメピリド以外にほとんどの患者はメトフォルミンを併用していた。Lehtovirtaら<sup>17)</sup>は2型糖尿病患者40名の6か月randomized studyでメトフォルミンの治療効果を呼吸商(RQ)から評価し、メトフォルミンは糖質酸化を増すことでインスリン反応を20%改善したと報告した。この時のREEはメトフォルミン服用時に増加傾向がみられている。さらに、Avignonら<sup>18)</sup>は56名の2型糖尿病患者で食事療法のみ、SU薬のみ及びSU薬とメトフォルミンの併用の3群でREEを比較した。SU薬のみで治療している患者のREEは有意に低下し、メトフォルミンを併用すると食事療法の場合と同じ値まで回復した。また食後のインスリン濃度はSU薬のみの患者が高値を示した。これらのことからメトフォルミンを併用すると、その作用によってREEの低下が阻止されと考えられる。本研究case 4及び5で明らかな影響が認められなかったのは、メトフォルミンの影響と推測される。また、メトフォルミンの作用が及ばないほどのインスリンあるいはグリメピリドの投与量がある場合、例えばcase 7及び8、それらの薬物の影響によってREEは有意に低下したと考えられる。つまり、厳格な血糖コントロールをインスリンやグリメピリドで行なう場合には、それらの投与量が多くなることでREEが低下することが予測される。従って、これらの薬物療法を開始したにも関わらず、同じエネルギー量を摂取し続けられれば体重は増加することになる。

間接カロリーメーターを用いる場合、RQを

測定することでエネルギー基質の評価ができる。血糖降下薬に関するこれまでの報告では、インスリン投与<sup>19)</sup>とSU薬服用<sup>5,18,19)</sup>のどちらにおいてもRQは上昇している。Haradaら<sup>5)</sup>、Nakayaら<sup>19)</sup>のどちらも、RQが上昇した機序として長時間のインスリン高値によって空腹時にも脂肪合成が亢進したためとしている。高インスリン血症が続く場合はインスリンの生理作用から、筋肉・脂肪組織でのグルコースの取り込み促進、肝臓でのグリコーゲン合成促進と肝臓からのグルコースの放出抑制及び肝臓と脂肪組織での中性脂肪の合成促進などの状態が考えられる。すなわち、この高インスリン血症の状態が基礎エネルギー消費量を低下させ、脂肪合成を亢進させることによって体重が増加すると結論づけられる。

一方、新しい血糖降下薬も開発されつつある。近年注目されているインクレチンとは食事の摂取に伴って消化管で分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促すもので、Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP)とGlucagon-like peptide 1 (GLP-1)が存在する。このうち外因性投与でインスリン分泌促進が認められている<sup>20)</sup>GLP-1は臨床応用が期待され、すでにGLP-1誘導体、GLP-1アナログ及びGLP-1分解酵素 (dipeptidyl-peptidase IV)阻害剤などが開発され<sup>22,23)</sup>、臨床試験中である。Pannacciulliら<sup>21)</sup>の健常者46名での研究で、空腹時GLP-1はREEと正の相関を示し、RQと負の相関があることが報告された。このことから、GLP-1の使用による体重増加は考えにくい、糖尿病患者ではまだ研究されておらず、今後検討する必要がある。

以上のことから、2型糖尿病患者において、インスリン及びグリメピリドによる治療によってREEは低下した。この低下は薬物治療による高インスリン血症の状態によるものと考えられ、このことが体重増加の原因の一つである可能性が示唆された。今後、この基礎エネルギー消費量に関する研究がさらに発展し、薬物療法で治療する2型糖尿病患者の指示栄養量の設定に応用されることが望まれる。

## 文献

- 1) The DCCT Research Group, Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 1988;11:567-573.
- 2) The DCCT Research Group, Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24:1711-1721.
- 3) Wing RR, Klein R, Moss SE, Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1106-1109.
- 4) Goldner MG, Knaterud GL, Prout TE, Effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus. III. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971;218:1400-1411.
- 5) Harada S, Nonura M, Nakaya Y et al. Nateglinide with glibenclamide examination using the respiratory quotient (RQ). *J Med Invest* 2006;53:303-309.
- 6) Chaudhry ZW, Gannon MC, Nuttall FQ, Stability of body weight in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:493-497.
- 7) 塚原丘美, 鈴木節子, 岡田希和子 他 2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす薬剤使用の影響. *栄養学雑誌*2006;64:p481
- 8) 塚原丘美, 鈴木節子, 岡田希和子 他 2型糖尿病患者の安静時エネルギー消費量に及ぼす経口血糖降下薬の影響. *栄養学雑誌*2007;65:p231.
- 9) Daly JM, Heymsfield SB, Head CA, et al. Human energy requirement: overestimation by widely used prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1985;42: 1170-1174.
- 10) Welle S, Nair KS, Lockwood D, Effect of a sulfonylurea and insulin on energy expenditure in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:593-597.
- 11) Bogardus C, Taskinen M, Zawadzki J et al. Increased Resting Metabolic Rates in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986;35:1-5.
- 12) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-

- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-554.
- 13) Leslie P, Jung RT, Isles TE et al. Energy expenditure in non-insulin dependent diabetic subjects on metformin or sulphonylurea therapy. *Clin Sci* 1987;73:41-45.
- 14) Chong PK, Jung RT, Rennie MJ et al. Energy expenditure in type 2 diabetic patients on metformin and sulphonylurea therapy. *Diabet Med* 1995;12:401-408
- 15) Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H et al. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:406-412.
- 16) Smith SR, Jonge L, Volaufova J et al. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005;54:24-32.
- 17) Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18:578-583.
- 18) Avignon A, Lapinski H, Rabasa-Lhoret R et al. Energy metabolism and substrates oxidative patterns in type 2 diabetic patients treated with sulphonylurea alone or combination with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:229-235.
- 19) Nakaya Y, Ohnaka M, Sakamoto S et al. Respiratory quotient in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with insulin and oral hypoglycemic agents. *Ann Nutr Metab* 1998;42:333-340.
- 20) Gallwitz B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. *Rev Diabetic Stud* 2005;2:61-69.
- 21) Pannacciulli N, Bunt JC, Koska J et al. Higher fasting plasma concentrations of glucagon-like peptide 1 are associated with higher resting energy expenditure and fat oxidation rates in humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:556-560.
- 22) Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-136.
- 23) Pratley RE, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: Role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabetic Stud* 2008;5:73-94.

---

**Abstract****Insulin and glimepride therapy decrease resting energy expenditure in type 2 diabetic patients**

**Takayoshi Tsukahara<sup>\*</sup>, Reiko Yotsumoto<sup>\*</sup>, Yoko Terada<sup>\*</sup>, Kyoko Anesaki<sup>\*</sup>,  
Miki Okada<sup>\*\*</sup> and Genichi Watanabe<sup>\*\*</sup>**

Intensive diabetes treatment with insulin or hypoglycemic agents often causes body weight gain despite an improvement in blood glucose control, but the reasons are unclear. A decrease in resting energy expenditure (REE) may be one of the causes for weight gain. We measured REE by indirect calorimetry in 105 type 2 diabetic patients and examined whether diabetes treatment with insulin and oral hypoglycemic agents had an influence on REE. Among patients treated with insulin alone or single oral hypoglycemic agents, REE significantly decreased in those administered high-dose insulin ( $p=0.030$ ), but was not influenced by metformin and pioglitazone. Among patients treated with insulin and/or multiple hypoglycemic agents, REE significantly decreased when the difference in insulin dosage was more than 8 IU ( $p=0.037$ ) and the glimepride dose was more than 6 mg ( $p=0.029$ ). These data suggest that diabetes treatment with insulin or glimepride decreased REE and this decrease may be the cause of the weight gain seen in type 2 diabetic patients.

**Keywords:** resting energy expenditure, insulin, glimepride, metformin, type 2 diabetes

---

<sup>\*</sup> School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences  
<sup>\*\*</sup> Watanabe Clinic